



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CAMPUS CUITÉ  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DA PROFILAXIA NA  
ALOIMUNIZAÇÃO EM GESTANTES RH NEGATIVO: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA**

**EDNA MARIA DE SOUZA ATAÍDE**

**CUITÉ– PB**

**2016**

**EDNA MARIA DE SOUZA ATAÍDE**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DA PROFILAXIA NA  
ALOIMUNIZAÇÃO EM GESTANTES RH NEGATIVO: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG - CES, como requisito para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

**Cuité – PB  
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A862i Ataíde, Edna Maria de Souza.

A importância do diagnóstico laboratorial e da profilaxia na aloimunização em gestantes Rh negativo: uma revisão da literatura. / Edna Maria de Souza Ataíde. – Cuité: CES, 2016.

41 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientador: Carlos Márcio Moura Ponce de Leon.

1. Diagnóstico laboratorial. 2. Aloimunização Rh. 3. Gestantes – Rh negativo. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616-071

**EDNA MARIA DE SOUZA ATAÍDE**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DA PROFILAXIA NA  
ALOIMUNIZAÇÃO EM GESTANTES RH NEGATIVO: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 03 de Maio de 2016.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon**  
Universidade Federal de Campina Grande  
Orientador

---

**Prof. Dr. Egberto Carmo dos Santos**  
Universidade Federal de Campina Grande  
Examinador

---

**Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Diniz**  
Universidade Federal de Campina Grande  
Examinador

Cuité-PB  
2016

Dedico,

Aos meus filhos Maria Creusa e Jair Júnior, que mesmo sem saber, iluminaram de maneira especial os meus pensamentos, a quem eu rogo todas as noites por fazerem parte da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, o centro e o fundamento de tudo em minha vida, por renovar a cada momento a minha força e disposição, e pelo discernimento concedido ao longo dessa jornada.

Ao meu orientador, professor Carlos Leon, pela confiança a mim depositada e ter aceitado realizar esse trabalho juntamente comigo. Por todos os seus ensinamentos e incentivos, agradeço pela paciência e compreensão.

À minha banca examinadora, aos professores Egberto do Carmo e Rodrigo Diniz por aceitarem contribuir na avaliação deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Expedito e Maria José, exemplos de amor e honestidade, pelo apoio, incentivo e dedicação, meu pai que mesmo com seu jeito humilde e na sua timidez soube falar a coisa certa na hora certa, e em especial a minha mãe que sempre passou para mim o valor que tinha os estudos e mesmo com todos os obstáculos surgidos não só nessa jornada mais durante toda à vida, sempre esteve ao meu lado sem permitir que eu fraquejasse em nenhum momento, a você meu muito obrigada.

Aos meus filhos, Maria Creusa e Jair Júnior, os meus maiores exemplos de companheirismo e amor incondicional, que tão cedo tiveram maturidade de “gente” grande e abraçaram comigo esse sonho, por todos os momentos de ausência que foram compreendidos. Nem todos os obrigados do mundo seriam suficientes para agradecer o quanto vocês me ajudaram a concluir mais essa etapa na vida.

Às minhas grandes amigas, Leidiana Lucena, Isane Rafaela e Aline Barbosa, por todos os momentos vividos, pelos conselhos, pelo incentivo, pelas muitas risadas, pelos conhecimentos e experiências compartilhadas. Irão para sempre comigo, minhas amigas irmãs.

A todos os meus amigos e amigas de sempre, aos novos que conquistei ao longo dessa jornada, com quem dividi momentos bons e ruins.

Aos meus companheiros de trabalho, por todo incentivo e compreensão, que sempre estiveram ao meu lado, que não me permitiram desistir enquanto surgiam os obstáculos, que de simples colegas passaram a ser amigos pra vida toda, essa conquista também é de vocês.

A todos os professores do curso de Bacharelado em Farmácia da UFCG, por todos os conhecimentos compartilhados.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.”

(Eclesiastes 3:1)

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Relação existente entre aglutinogênios e anticorpos.....	18
<b>Tabela 2</b> - Indicações profiláticas com imunoglobulina anti-D de acordo com os padrões americano e britânico.....	26
<b>Tabela 3</b> - Situações consideradas para administrar imunoglobulina anti-D em mães Rh negativo.....	27



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Determinação dos grupos sanguíneos utilizando soros anti-A e anti-B (à esquerda). Representação da presença ou ausência dos dois tipos de aglutinogênio na membrana de hemácias humanas (à direita).....17
- Figura 2** - Esquema do tipo sanguíneo determinado pela aglutinação das hemácias.....18
- Figura 3** - Representação esquemática do teste de Coombs indireto.....19
- Figura 4** - Representação esquemática do teste de Coombs direto.....20
- Figura 5** - Representação sistemática da presença do DNA-Fetal na circulação materna.....21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CI** - Coombs Indireto

**DHPN** - Doença Hemolítica Perinatal

**DHRN** - Doença Hemolítica do Recém-nascido

**DNA** - Ácido desoxirribonucléico

**EV** - Endovenosa

**EXT**- Exsanguíneo Transfusão

**Ig anti-D** - Imunoglobulina anti-D

**IgG** - Imunoglobulina G

**IgM** - Imunoglobulina M

**IM** - Intramuscular

**HbF** - Hemoglobina Fetal

**HFM** - Hemorragia Feto-materna

**PE** – Pernambuco

**PCR**- Reação em Cadeia de Polimerase

**PN** - Pré Natal

**Rh** - Rhesus

**RhD** - Antígeno RhD

**RhD positivo** - Indivíduos Portadores do Fenótipo RhD +

**RhD negativo** - Indivíduos Portadores do Fenótipo RhD -

**Rh Ig**– Imunoglobulina anti-Rh

**RhD**– Rhesus D

**RN** – Recém Nascido

## RESUMO

A aloimunização é uma reação imunológica que ocorre quando pessoas com o tipo sanguíneo Rh negativo são expostas a antígenos não próprios. Essa exposição quando acontece em pacientes gestantes pode resultar na Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) se o feto ou recém-nascido for Rh positivo proveniente do Rh paterno causando incompatibilidade materno-fetal do antígeno D. A realização dos testes para se obter um diagnóstico laboratorial como, a determinação do grupo sanguíneo ABO e Rh, e também pesquisa de anticorpos irregulares pela prova de Coombs indireto (CI) em todas as gestantes na primeira consulta de pré-natal são de extrema importância. A sensibilização materna por esses antígenos representa não só a causa principal, mas, sobretudo causa evitável de anemia fetal e neonatal. A erradicação da Doença Hemolítica Perinatal tornou-se possível desde o advento da profilaxia com imunoglobulina anti-D. Entretanto, DHPN por RhD ainda é problema devido ao acompanhamento ineficiente das gestantes. O impacto da imunoprofilaxia já foi bem estabelecido, a existência de um Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde no Brasil, é uma excelente iniciativa para garantir o direito dessas gestantes ao acesso a imunização pela Ig anti-D. Não basta ter como resolver os casos de aloimunização, o ideal seria evitá-los, pensando dessa forma no bem estar da mãe e do RN.

**Palavras-chave:** Diagnóstico Laboratorial. Aloimunização Rh. Gestantes. Profilaxia.

## ABSTRACT

Alloimmunisation is an immune reaction that occurs when people with Rh negative blood type are exposed to non-self antigens, such exposure when occurs in pregnant patients can result in Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN) if the fetus or newborn are Rh positive from the father's Rh causing maternal-fetal incompatibility of antigen D. The tests performance for determining the ABO and Rh blood group as well as the research of irregular antibodies by Indirect Coombs's test (IC) in all pregnant women at the first prenatal consultation are extremely important. Maternal sensitization by these antigens are not only the main cause, but above all preventable cause of fetal and neonatal anemia. The eradication of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn became possible since the advent of anti-D immunoglobulin. However, HDFN-RhD still is a problem due to inefficient monitoring of pregnant women. The impact of immunoprophylaxis has been well established with the existence of a Technical Manual for High-Risk Pregnancy of Ministry of Health in Brazil, which is an excellent initiative to guarantee the right and access of these women to immunization by anti-D. Do not just take to resolve cases of alloimmunization, the ideal would be to avoid them, thinking that way in the welfare of the mother and the newborn.

**Keywords:** Laboratory diagnosis, Rh Alloimmunization, Pregnant , Prophylaxis.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVO</b> .....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivo específico.....	14
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
3.1 Aloimunização Rh.....	15
3.2 Doença Hemolítica Perinatal (DHPN).....	16
3.3 Diagnóstico.....	17
3.3.1 Classificação sanguínea ABO e Rh.....	17
3.3.2 Teste de Coombs indireto.....	18
3.3.3 Teste de Roseta.....	19
3.3.4 Teste de Kleihauer-Betke.....	20
3.3.5 Teste de Coombs direto.....	20
3.3.6 Dopplervelocimetria.....	21
3.3.7 Genotipagem fetal a partir do DNA fetal livre no plasma materno.....	21
3.4 Imunoglobulina anti-D.....	22
3.5 Profilaxia.....	22
3.5.1 Profilaxia no anteparto.....	23
3.5.2 Profilaxia no pós-parto.....	24
3.6 Administração.....	25
3.7 Determinação da dose a ser administrada.....	25
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	29
4.1 Desenho do estudo.....	29
4.2 População do estudo.....	29
4.3 Critérios de seleção.....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) consiste no aparecimento de anemia hemolítica no feto ou recém-nascido (RN), hidropisia fetal e, em última instância, morte in útero, decorrentes do desenvolvimento materno de imunoglobulinas contra antígenos de eritrócitos fetais (SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

A exposição de mulheres gestantes Rh negativo à Rh positivo do feto proveniente do Rh paterno, causando incompatibilidade materno-fetal do antígeno D, com expressão nos eritrócitos fetais a partir da 6ª semana de gestação, continua a ser a causa mais importante da DHPN severa. A sensibilização materna por esses antígenos representa não só a causa principal, mas, sobretudo causa evitável de anemia fetal e neonatal (HANAN et al., 2008; MIRANDA et al., 2015).

A aloimunização RhD pode ser prevenida pela administração de imunoglobulina anti-Rh (RhIg), impedindo a sensibilização materna, e para os fetos a transfusão intra-uterina, sendo este um método mais invasivo. Apenas as gestantes puérperas Rh negativas que tiveram abortamento precoce ou filhos Rh positivos devem receber a RhIg. Devido à isoimunização e à possibilidade de neutralizá-la, é especialmente na população obstétrica que a classificação Rh não pode deixar dúvidas (BEZERRA; ESTEVES, 2010; VELOSO et al., 2014).

Todavia, a erradicação da doença ainda não foi alcançada, sendo muitas as causas da manutenção da DHPN. A prevalência de mulheres Rh negativas sensibilizadas ainda é maior que a esperada em muitos países que fazem uso da imunoglobulina anti-D na profilaxia da aloimunização Rh(D). Esse fato se deve basicamente ao não emprego da anti-D em doses adequadas nas situações conhecidas como de risco, ou ainda à aloimunização durante a gestação, devido à episódios de hemorragia feto-materna silenciosa, falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez, omissão da administração da imunoglobulina anti-D, elevado custo e à desinformação médica (BAIOCHI; CAMANO; BORDIN, 2005; NARDOZZA et al., 2006; SÁ, 2009; SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

A partir de 1968, houve considerável e universal diminuição de sua incidência devido à utilização da imunoglobulina anti-D. No entanto, esse decréscimo foi bem menos expressivo nos países em desenvolvimento. Apesar de preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para a prevenção da aloimunização nas mulheres susceptíveis, a imunoglobulina anti-D ainda não é amplamente utilizada no nosso e em outros países. As deficiências da assistência pré e pós-natal, a clandestinidade dos abortamentos provocados e a falta de autorização para a

administração desse medicamento durante a gestação pelo Sistema Único de Saúde, contribuem para os altos índices de prevalência de mulheres Rh negativo sensibilizadas no Brasil (HANAN et al., 2008; SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

Além disso, a aloimunização causada por outros antígenos diferentes do antígeno D e cuja profilaxia não é ainda disponível, apesar de menos frequente, ocorre de forma universal e crescente. A causa provável desse fato pode estar associada à ocorrência da maternidade em idades mais avançadas e, conseqüentemente, ao aumento do tempo de exposição das mulheres às transfusões sanguíneas (HANAN et al., 2008; SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010; VAENA et al., 2012).

No Brasil, a aloimunização Rh ainda é a principal causa de DHPN e o anti-D ainda é o principal responsável pela indicação de fototerapia ou exsanguíneotransfusão (EXT) em recém-nascido. Esta última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de retirar os anticorpos anti-Rh e as hemácias sensibilizadas. Embora os benefícios da EXT na doença hemolítica Rh estejam bem estabelecidos, os seus riscos permanecem, sendo que as taxas de mortalidade relacionadas ao procedimento apresentam-se em torno de 2% (SA, 2006; NARDOZZA et al., 2010).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Descrever a aloimunização Rh e a sua respectiva forma de diagnóstico e profilaxia em mulheres gestantes.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Evidenciar a importância da tipagem sanguínea em gestantes para que possa ser realizado o procedimento profilático;
- Avaliar a necessidade de diagnóstico laboratorial tanto na gestante quanto no feto para que possa ser encaminhada a fazer um acompanhamento pré-natal de forma especializada;
- Avaliar a importância do tratamento profilático com Imunoglobulina anti-D em gestantes.



### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

As células do sangue humano carregam muitos antígenos de superfície, onde os mais importantes pertencem ao sistema ABO e Rhesus (Rh). O sistema Rh consiste de várias proteínas, que são codificadas pelos genes desse sistema, e adicionadas a substâncias precursoras nos eritrócitos presentes na membrana dessas células. O antígeno “D” é o mais relevante e o de maior importância clínica devido à sua imunogenicidade (NARDOZZA et al., 2010).

Os antígenos do Sistema Rh começam a ser expressos na 6ª semana de gestação, estando bem desenvolvidos antes do nascimento. Pessoas que possuem o antígeno D são consideradas Rh positivo e aqueles que não o possuem, Rh negativo. Tanto o sistema ABO como Rh são geneticamente determinados e por isso o feto pode herdar o tipo sanguíneo da mãe, do pai ou de ambos (BAIOCHI et al., 2007; NARDOZZA et al., 2010; PACHECO, 2013; VELOSO et al., 2014).

#### 3.1 Aloimunização Rh

Quando pessoas com tipo sanguíneo Rh negativo são expostas a qualquer quantidade de sangue Rh positivo, seu organismo poderá gerar uma reação imunológica chamada de Aloimunização RhD. Tal exposição pode ser após transfusão sanguínea, contato com seringas contaminadas ou durante uma gestação de fetos Rh positivos (hemorragia feto-materna). No caso de uma contaminação durante uma gestação pode ocorrer a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), a qual irá apresentar maiores complicações numa segunda gestação, sendo caracterizada pela destruição de hemácias fetais e do recém-nascido por anticorpos maternos, onde os anticorpos do tipo IgG anteriormente formados, estimulados pelo antígeno das hemácias fetais, atravessam a barreira placentária destruindo essas hemácias que possuem antígenos eritrocitários herdados do pai (VAENA et al., 2012; PACHECO, 2013).

A aloimunização pelas células vermelhas do sangue é caracterizada por ser um distúrbio imunológico consequente à incompatibilidade sanguínea materno-fetal pelos sistemas ABO e Rh, determinando assim a doença hemolítica no feto e recém-nascido, doença essa que se manifestará por meio de icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia fetal em diferentes graus e, até mesmo, óbito (MACHADO; BARINI, 2006; NARDOZZA et al., 2006).

Cerca de 15% das mulheres são Rh negativas e podem ser sensibilizadas por seus filhos que forem Rh positivos. Quando sensibilizadas, produzem anticorpos IgG anti-D que podem ultrapassar a barreira placentária promovendo a fixação das hemácias fetais acarretando a doença hemolítica perinatal (DHPN), a qual pode cursar com repercussões graves determinando morbidade e mortalidade fetal e perinatal aumentada (BEZERRA; ESTEVES, 2010; BRIZOT et al., 2011 ).

### 3.2 Doença Hemolítica Perinatal (DHPN)

A doença hemolítica perinatal (DHPN), é caracterizada pela ação de anticorpos maternos contra antígenos do grupo sanguíneo de origem paterna presentes nas células fetais ou do recém-nascido (RN). Apenas anticorpos da classe IgG são capazes de atravessar a placenta e, portanto, causar anemia, hidropsia ou morte fetal. Nos recém nascidos afetados, a destruição de células vermelhas pode levar à anemia e à icterícia, que, se não tratada com exsanguíneotransusão, poderá agravar-se levando o recém nascido a desenvolver kernicterus, síndrome caracterizada pela impregnação de bilirrubina nos núcleos da base cerebral (MANNING, 2000; SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010; VELOSO et al., 2014).

A doença hemolítica por aloimunização Rh D corresponde a cerca de 95% dos casos graves e portanto com maior morbidade fetal e neonatal. Esse alto índice deve-se a situações multifatoriais como, história obstétrica, grau de hemorragia feto-materna causadas por situações como placenta abrupta, aborto espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, traumatismo abdominal, ou em certas técnicas invasivas, como amniocentese e a cordocentese, resposta do sistema imunológico materno à exposição antigênica. Para diminuir estes riscos existem indicações obstétricas, no caso de mãe Rh negativo, administra-se a grávida a imunoglobulina anti D. Esta destrói as células Rh positivo, prevenindo a produção de anticorpos anti-Rh D (MALONO et al., 2004; VELOSO et al., 2014).

Embora tenha sua etiologia, fisiopatologia, história natural e profilaxia bem estabelecidas, a contribuição da DHPN ainda é bem significativa para a morbimortalidade perinatal, mesmo em países desenvolvidos. Sua abordagem terapêutica ainda é predominante invasiva com riscos inerentes de perda fetal e aumento da sensibilização materna (MACHADO; BARINI, 2006). Essas situações facilitam a ocorrência da isoimunização RhD, fazendo com que ela permaneça sendo uma das principais causas de mortalidade fetal (BEZERRA; ESTEVES, 2010).

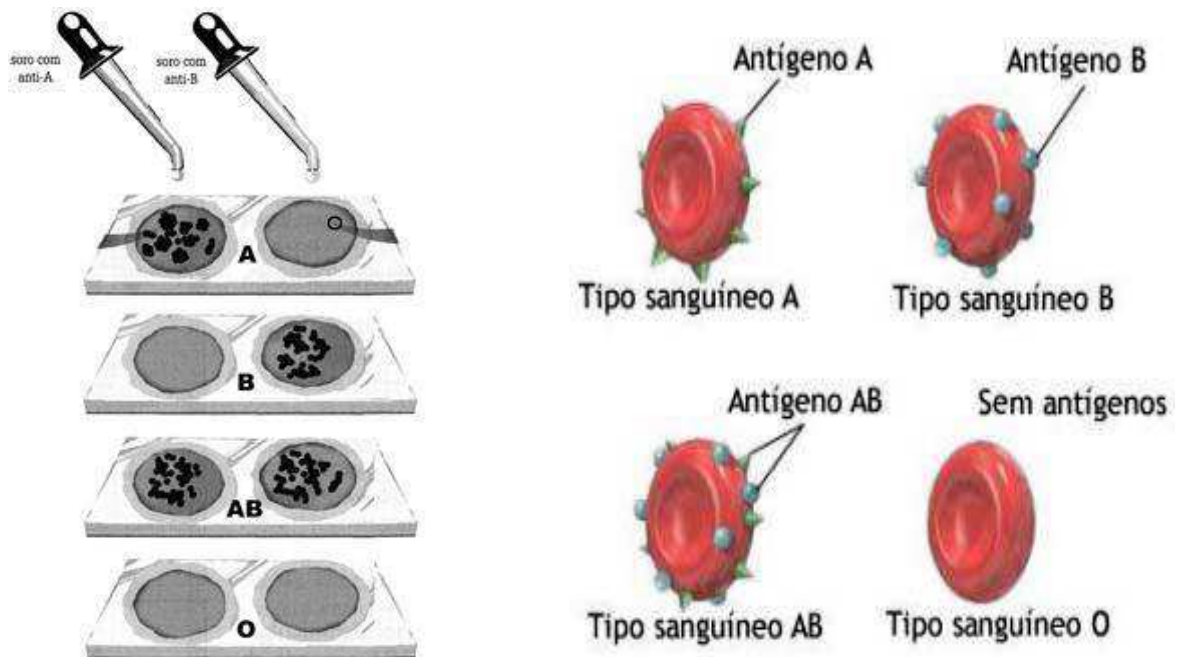
### 3.3 Diagnóstico

Na primeira consulta pré-natal é importante o esclarecimento à gestante da realização dos exames de classificação sanguínea, pesquisa do antígeno D fraco, teste de Coombs indireto e direto em gestantes puérperas e neonatos respectivamente, sem que se deixem dúvidas com relação ao seu resultado, para que caso necessário possa iniciar uma prevenção da aloimunização materna de forma segura e correta (BEZERRA; ESTEVES, 2010).

#### 3.3.1 Classificação Sanguínea ABO e Rh

Para a determinação do tipo sanguíneo utiliza-se a pesquisa de aglutinogênios nas hemácias (tipagem Direta), e para a confirmação destes mesmos grupos sanguíneos realizamos a tipagem reversa, onde detectaremos os seus respectivos anticorpos. No plasma sanguíneo humano podem existir duas proteínas, chamadas aglutininas: aglutinina anti-A e aglutinina anti-B como pode-se ver na figura 1.

**Figura 1:** Determinação dos grupos sanguíneos utilizando soros anti-A e anti-B (à esquerda). Representação da presença ou ausência dos dois tipos de aglutinogênio na membrana de hemácias humanas (à direita).



Fonte: [www.sobiologia.com.br](http://www.sobiologia.com.br)

Na tabela 1 pode ser observada a relação existente entre aglutinogênios e anticorpos correspondentes nos respectivos grupos sanguíneos.

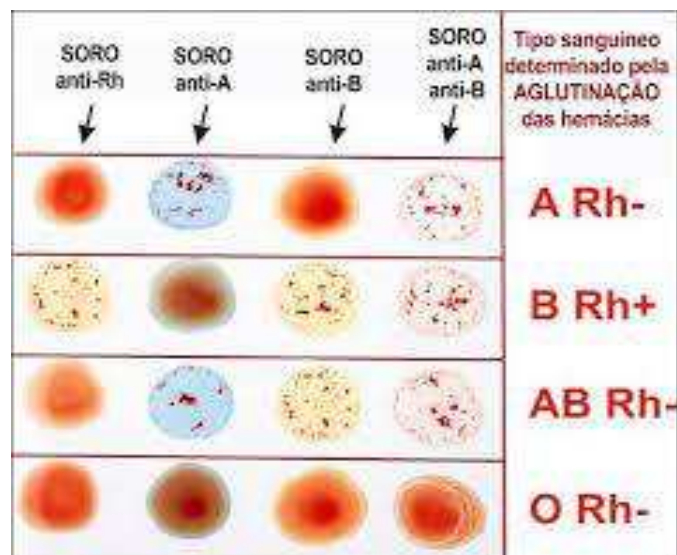
**Tabela 1:** Relação existente entre aglutinogênios e anticorpos.

Tipo sanguíneo	Aglutinogênios (nas hemácias)	Aglutininas (no plasma)
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A e B	nenhum
O	Nenhum	anti-A e anti-B

Fonte: <http://www.famema.br/hemocentro/hematologia.htm>.

A determinação do fator Rh é dada pela presença do aglutinogênio "D" que irá caracterizar o indivíduo como Rh positivo e sua ausência como Rh negativo como podemos ver na figura 2.

**Figura 2:** Esquema do tipo sanguíneo determinado pela aglutinação das hemácias.



Fonte: [www.pucminas.br](http://www.pucminas.br)

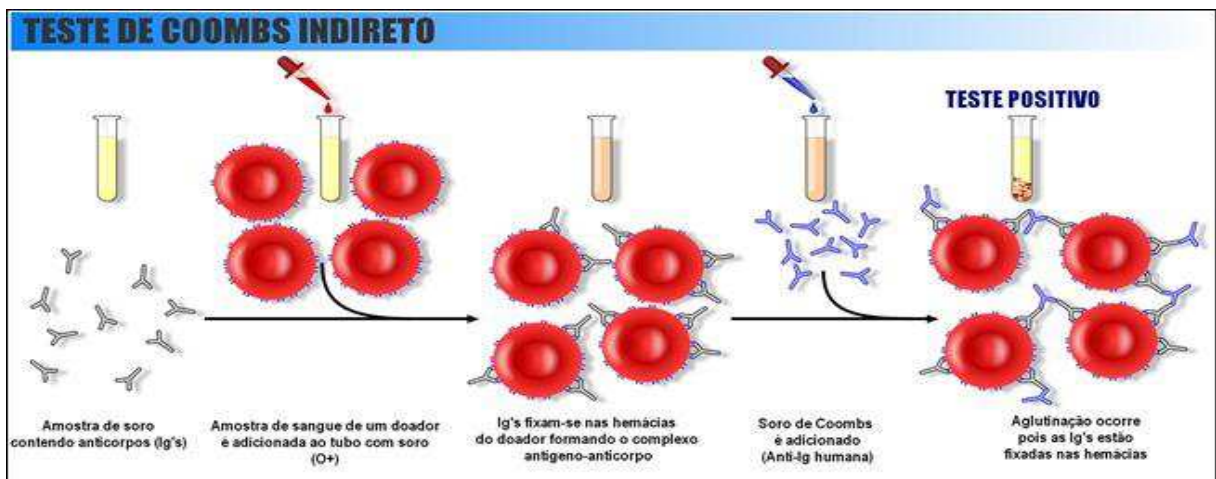
### 3.3.2 Teste de Coombs indireto

Tão logo seja confirmada a gravidez de uma mulher Rh negativo com parceiro Rh positivo deve-se realizar o exame de Coombs indireto para detectar a presença de anticorpos anti-Rh no sangue (TARELLI et al., 2014).

Na primeira visita pré-natal, a pesquisa de anticorpos irregulares desse teste deve ser realizada para todas as gestantes, e repetido na 28<sup>a</sup> semana de gestação, embora evidências confirmem que anticorpos detectados apenas no terceiro trimestre não causem DHPN devido a baixa quantidade presente na circulação materna (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

Na figura 3, o teste de Coombs indireto tem como princípio colocar as hemácias fenotipadas em contato com soro ou plasma do indivíduo, buscando evidenciar a presença de anticorpos na amostra analisada (VIZZONI; SILVA, 2015).

**Figura 3:** Representação esquemática do teste de Coombs indireto.



**Fonte:** [www.biomedicinapadiao.com.br](http://www.biomedicinapadiao.com.br)

### 3.3.3 Teste de Roseta

Trata-se de um teste qualitativo usado para identificar se células fetais Rh-D positivo estão presentes na circulação de uma mulher Rh-D negativo. Uma amostra de sangue materno é misturada com anticorpos anti-D que, então, cobrem qualquer célula Rh-D positivo presentes na amostra, a seguir são adicionadas hemácias indicadas com antígeno-D e formam rosetas ao redor das células fetais, se as rosetas forem visualizadas há células fetais Rh-D positivo na amostra (CUNNINGHAM et al., 2016).

### 3.3.4 Teste de Kleihauer-Betke

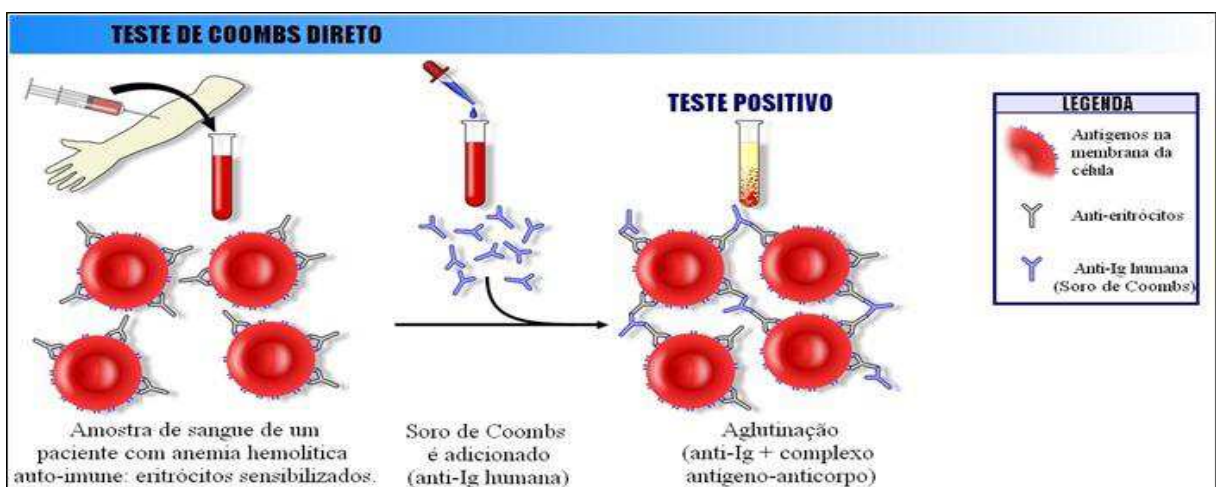
É o método padrão quantitativo usado em cenário de incompatibilidade Rh-D ou qualquer situação de suspeita de hemorragia feto-materna significativa (CUNNINGHAM et al., 2016). Tem por objetivo determinar a quantidade de imunoglobulina anti-D que uma mulher Rh negativa deve receber. Esse tipo de teste deve ser realizado após as 20<sup>a</sup> semanas de gestação, onde há risco de hemorragia feto-materna de maior volume (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009; BRIZOT et al., 2011).

A chave para o aprofundamento dos estudos da hemorragia feto-materna veio com a descrição desse teste por Kleihauer et al., em 1957. Esse teste diferencia hemácias contendo hemoglobina fetal (HbF) daquelas contendo hemoglobina do adulto, por meio da resistência à eluição ácida que a primeira apresenta (BAIOCHI; CAMANO; BORDIN, 2005).

### 3.3.5 Teste de Coombs Direto

O teste de Coombs Direto constitui método simples para demonstração da presença de IgG e/ou complemento revestindo a superfície dos eritrócitos in vivo. Esse teste permite a identificação de anticorpos aderidos à superfície das hemácias de acordo com o soro de antiglobulina humana utilizado, como pode-se observar na figura 4. Pode ser realizado pela técnica em tubo ou gel-teste (VIZZONI; SILVA, 2015).

**Figura 4:** Representação esquemática do teste de Coombs direto



**Fonte:** [www.biomedicinapadiao.com.br](http://www.biomedicinapadiao.com.br)

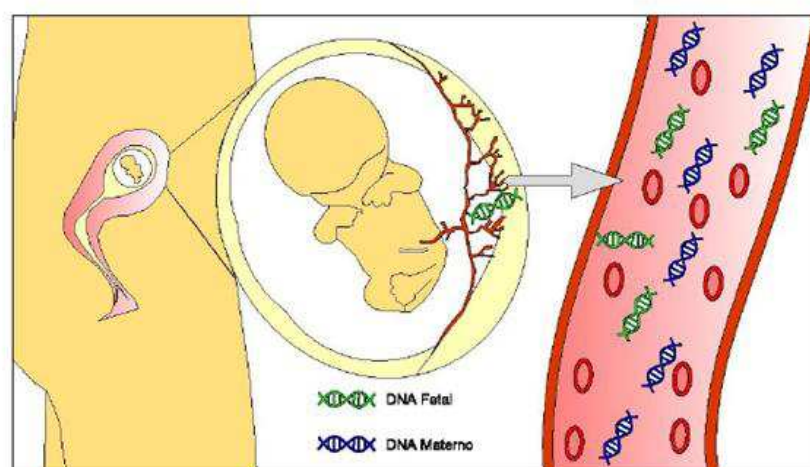
### 3.3.6 Dopplervelocimetria

É um método eficaz, seguro, não invasivo, de fácil repetição, aquele que fornece o resultado imediatamente por ser um método direto. As avaliações podem ser iniciadas a partir da 18<sup>a</sup> semana de gestação e repetidas semanalmente. Esse tipo de exame pode avaliar o fluxo da artéria cerebral média, aorta fetal e veia umbilical intra-hepática, enquanto a ultrassonografia avalia o perímetro do fígado e do baço, que são preditores de anemia fetal (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009; PEREIRA, 2012).

### 3.3.7 Genotipagem RhD fetal a partir do DNA fetal livre no plasma materno

A genotipagem RhD permite a inferência do fenótipo RhD a partir da análise de DNA. O teste envolve a amplificação de uma ou mais regiões do gene RhD para determinar se o alelo está presente. A metodologia mais utilizada para a genotipagem RhD fetal no plasma materno é a PCR em tempo real. Nessa abordagem, no momento da amplificação do gene alvo, ocorre à emissão de fluorescência, que pode ser detectada e quantificada, permitindo a constante detecção e monitoramento dos produtos de amplificação durante toda a reação. Essa metodologia oferece algumas vantagens, como simplicidade técnica, rapidez de execução, alta sensibilidade e especificidade, com reduzido potencial de contaminação, quando comparado com as PCR convencionais (SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

**Figura 5:** Representação sistemática da presença do DNA-Fetal na circulação materna.



**Fonte:** LO et al., 2010.

### 3.4 Imunoglobulina anti-D

A imunoglobulina anti-D é derivada do plasma humano, sendo, portanto um hemoderivado, o que exige que se evite ao máximo o desperdício. Contém elevado título de anticorpo contra antígeno Rh de células vermelhas do sangue e é eficaz na prevenção da isoimunização Rh. Os doadores, em sua maioria, são mulheres pós-menopausa das imunizadas por gestações, bem como homens imunizados voluntariamente, mantidas em estado hiperimune por reaplicações constantes de pequenas doses de hemácias Rh positivas. O processo de purificação inativa eficazmente o vírus do HIV, enquanto os vírus da hepatite B e C são mais resistentes (VICENTE et al., 2003; BAIIOCHI et al., 2004; MALONO et al., 2004; SÁ et al., 2006; BAIIOCHI; NARDOZZA, 2009).

A imunoglobulina anti-D vem acondicionada em frascos ou seringas de solução injetável 250µg e 300µg. A solução contém 10% a 18% de proteínas, das quais pelo menos 90% são gama globulina, contém glicina como agente estabilizante e um conservante apropriado. Deve ser armazenada à temperatura entre 2 e 8 °C, sem congelar, ao abrigo da luz e após abertura da ampola, o conteúdo deve ser usado imediatamente, descartando o volume não utilizado na primeira hora (Formulário terapêutico Nacional, 2010). Ela está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, disponíveis para uso no componente hospitalar e especializado, em apresentações de solução injetável nas concentrações 320µg e 1g para procedimento hospitalar, e injetável em frasco-ampola nas concentrações de 0,5g, 2,5g, 3g, e 6g para uso no componente especializado (RENAME, 2014).

A mensuração de níveis quantitativos de anticorpos podem ser obtidos nas últimas 24 horas após a injeção intramuscular de imunoglobulina anti-RhD. O pico dos níveis de soro são comumente alcançados em 2 a 3 dias após a administração da imunoglobulina anti-RhD (VICENTE et al., 2003; SÁ et al., 2006).

### 3.5 Profilaxia

A prevenção adequada da isoimunização materna e de uma consequente DHRN deve-se também a uma classificação sanguínea correta. Em 0,7% das classificações sanguíneas são encontradas hemácias Rh positivas que não são aglutinadas por IgM anti-D em teste direto, mas são aglutinadas por IgG anti-D em teste de antiglobulina. Esse antígeno é denominado D



fraco, e as hemácias que o possuem têm uma redução no número de moléculas D na sua superfície (LEWIS; BAIN; BATES, 2006).

A eficácia da imunoprofilaxia na prevenção da isoimunização materna está comprovada, mas seu efeito correto só se dá em mães que ainda não foram imunizadas. É de fundamental importância a realização dos testes de diagnóstico por métodos seguros para que não deixem dúvidas com relação aos seus resultados, permitindo assim o uso profilático de maneira correta (BEZERRA; ESTEVES, 2010).

A importância dada à Ig anti-D e à quantificação da hemorragia feto-materna com potencial efeito sensibilizante, tem mais ênfase depois da 20<sup>a</sup> semana de gestação (o volume sangue fetal não atinge 30 ml antes desta idade gestacional) (VICENTE et al., 2003).

A administração da Ig anti-D as mulheres RhD negativas, até 72 horas após o parto de recém-nascidos RhD positivo, contribuiu para uma redução de 90% da mortalidade infantil nos países em que esta medida foi implementada. Os estudos existentes na literatura são unânimes em considerar que a administração de Ig anti-D à 28<sup>a</sup> semana de gestação em mulheres RhD negativas é uma intervenção eficaz na prevenção da DHPN, reduzindo o risco de aloimunização de 2 para 0,1% (VICENTE et al., 2003; WALDRON et al., 2005; CORTEY et al., 2006; PEREIRA, 2012).

Há dois momentos em que a parturiente pode se submeter a profilaxia com Ig anti-D, no ante parto, onde todas as gestantes devem ser submetidas a uma avaliação de anticorpos na primeira visita do pré-natal, e no pós parto, onde ocorre a avaliação do sangue do cordão umbilical identificando se o RhD do bebê é positivo, realizando assim a administração da imunoglobulina Rh (SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010; PEREIRA, 2012).

A prevenção é a melhor maneira para se evitar a doença por incompatibilidade de Rh, e deve começar antes mesmo de a mulher engravidar, tendo em vista que uma pessoa que adquire a doença possui grandes risco de morte devido o aparecimento de doenças mais graves. Após 72 horas do parto do primeiro filho, nos casos de incompatibilidade sanguínea por fator Rh, a mulher deve receber gama globulina injetável para que os anticorpos anti-Rh sejam destruídos. Desse modo, os anticorpos presentes em seu sangue não destruirão o sangue do próximo filho (TARELLI et al., 2014; PATEZ; ARAUJO; VALLEJO, 2015).

### 3.5.1 Profilaxia no Anteparto

As hemorragias feto-materna indetectáveis são mais frequentes durante as últimas 12 semanas de gravidez, pelo que vários estudos indicam que a administração de Ig anti-D durante a gravidez, numa dose maior à 28<sup>a</sup> semana (300µg) ou em duas doses menores na 28<sup>a</sup> e na 34<sup>a</sup> semana (100µg) de gestação, pode prevenir a sensibilização das grávidas. Mesmo após a 28<sup>a</sup> semana, desde que a mulher sensibilizada, mantém-se a vantagem da sua administração (VICENTE et al., 2003; PEREIRA, 2012).

Estima-se que cerca de 0,71 a 1,9% dos casos de sensibilização RhD ocorrerão antes do parto, a maioria dos quais em decorrência de hemorragia transplacentária no terceiro trimestre. Essa causa residual, mas importante, de doença aloimune RhD pode ser reduzida pelo uso de profilaxia ante-natal, sob a forma de administração de 300µg de imunoglobulina Ig anti-D na 28<sup>a</sup> semana de gestação à mulher RhD negativo não-sensibilizada, com risco de estar gestando um feto RhD positivo (SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

As grávidas RhD negativas que não tiverem evidência de isoimunização anti-D, devem receber uma dose de 250µg de imunoglobulina Rh administrada no intramuscular na 28<sup>a</sup> semana de gestação (PEREIRA, 2012).

Se for afastada hemorragia feto-materna em excesso no parto e se uma dose completa de Imunoglobulina anti-D for dada até 21 dias antes do parto, não há necessidade de repetir a dose após o nascimento (VICENTE et al., 2003; PEREIRA, 2012).

O sucesso da profilaxia está diretamente relacionado com a capacidade de reconhecer e quantificar os episódios de hemorragia transplacentária. É recomendado quantificar o volume de hemorragia feto-materna antes da administração da dose de Imunoglobulina anti-D (VALENTE, 2009).

### 3.5.2 Profilaxia no Pós-Parto

Como a meia vida da imunoglobulina é de 24 horas, a gestante que recebeu a dose na 28<sup>a</sup> semana, terá baixos títulos de anticorpos anti-D no dia da admissão do parto a termo, devendo-se fazer administração de 300µg de imunoglobulina Rh até uma semana pós-parto, idealmente até 72 horas, o que é suficiente para proteger da sensibilização causada pela hemorragia feto-materna de 30mL do sangue fetal (PEREIRA, 2012).

Para casos onde a hemorragia feto-materna é superior a 30 ml de sangue fetal, pode ser necessária uma dose complementar de imunoglobulina anti-D. Se a mãe for Rh negativa, com recém nascido Rh positivo, e não receber a imunoglobulina até 72 horas do pós parto a incidência de sensibilização durante a próxima gravidez é de 12 a 16% em comparação com mães que receberam profilaxia no pós parto que é de 1,6 a 1,9% (VICENTE et al., 2003; PEREIRA, 2012).

### 3.6 Administração

A administração da Ig anti-D pode ser realizada por via EV (endovenosa) como por via IM (intramuscular). Na administração por via EV a biodisponibilidade é mais rápida comparada a via IM, pois na administração por via IM demora de um a dois dias, daí a importância da administração nas primeiras 72 horas. Após a administração intravenosa, os títulos de anticorpos são mais altos na primeira semana, mas após três meses se assemelha à administração intramuscular. Os altos níveis circulantes podem oferecer benefício quando se conhece o momento da hemorragia feto-materna (pós-parto, hemorragia no terceiro semestre), mas não na profilaxia até a 28ª semana. Após a administração um painel de anticorpo positivo é encontrado na mulher, mas os títulos de anticorpos são baixos e fracamente reagentes. A imunoglobulina anti-D atravessa a placenta e se liga às células vermelhas fetais, sem causar hemólise, icterícia ou anemia (CORTEY et al., 2006; PEREIRA, 2012).

A administração de Ig anti-D é condicionada pelo prévio consentimento livre e esclarecido por parte da grávida, este esclarecimento deve abranger informações relativa ao eventual risco associado à administração de hemoderivados e a possibilidade da não administração, se o pai biológico for RhD negativo ( Circular Normativa, DGS; 2007).

### 3.7 Determinação da dose a ser administrada

O número de doses de Ig anti-D é determinado ao dividir-se o volume de sangue estimado por 30 (1 dose neutraliza 30 ml de sangue fetal). Registre-se que deve ser arredondado às décimas e adicionada uma dose suplemente, tendo-se em consideração que não se deve administrar mais do que 4 doses de Ig anti-D IM, em 24h. Se for necessário ministrar mais doses, as mesmas deverão ser dadas, no período de 72h após parto. O teste de

eluição ácida (Kleihauer-Betke) deve ser repetido 48h às 72h, após a administração de Ig anti-D, até se obter o valor de 0% (MACHADO, 2015).

No Brasil, a administração da Ig anti-D deve ser realizada em gestantes e puérperas de acordo com os episódios ou procedimentos as quais essas pacientes são expostas. Durante a gravidez deve-se administrar 100µg, por injeção intramuscular, em duas doses, uma na 28ª semana de gravidez e outra na 34ª, em episódio sensibilizador (amniocentese, natimorto, aborto) até a 20ª semana da gravidez em uma única dose de 250µg, por injeção intramuscular, imediatamente, ou no prazo de 72 horas após episódio, em episódio sensibilizador após 20ª semana da gravidez deve-se administrar 500µg, por via intramuscular imediatamente, ou no prazo de 72 horas após episódio, ou no período perinatal, deve-se administrar 250 à 500µg, por via intramuscular imediatamente, ou no prazo de 72 horas após o parto (Formulário Terapêutico Nacional, 2010).

Aproximadamente metade das administrações de anti-D são feitas em pacientes até 12ª semana, preconizando-se o emprego de 50µg Ig de anti-D (BAIOCHI et al., 2004). Essa pequena dose de imunoglobulina é capaz de neutralizar até 5mL de sangue fetal Rh positivo e é suficiente para a reduzida volemia feto-placentária nessa época da gestação, na qual transferências feto-materna acima de 3 mL são altamente improváveis (BAIOCHI et al., 2004; VICENTE et al., 2003).

Indiscutivelmente, a profilaxia da aloimunização RhD com uso da imunoglobulina é exitosa, obtendo redução de até 100 vezes na ocorrência de sensibilização e de 83% na mortalidade de recém-nascidos devido a DHPN. Ressalte-se, porém, que seu efeito é dose-dependente. Os padrões britânico e americano (como mostra a tabela 2 abaixo), prevêem a aplicação de mini-doses de 50µg de anti D usados na profilaxia da aloimunização RhD sem necessidade de pesquisa da ocorrência de HFM excessiva, para as gestações interrompidas até a 12ª semana (BAIOCHI et al., 2004).

**Tabela 2:** Indicações profiláticas com imunoglobulina anti-D de acordo com os padrões americano e britânico.

Indicações obstétricas para anti-D	Padrão americano	Padrão britânico
Interrupção da gravidez até 12ª semana	50µg*	50µg*
Interrupção da gravidez após 12ª semana	300µg	50µg* até 20ª semana 100µg após 20ª semana
Anteparto (rotina na 28ª semana)	300µg*	100µg*
Anteparto (rotina na 34ª semana)	-	+100µg*
Amniocentese, manipulação ou trauma	300µg	Idem a interrupção
Cordocentese ou biópsia vilo corial	300µg	Idem a interrupção
Hemorragia obstétrica	300µg	100µg
Pós-parto	300µg	100µg
Avaliação da hemorragia feto-materna excessiva	Recomendada	Obrigatória

\* Dispensada de avaliação para hemorragia feto-materna excessiva.

No Brasil, todo soro anti-D é importado e só está disponível em apresentação para uso intramuscular de 250, 300 e 330µg . Falta em nosso mercado a apresentação de 50µg, a qual tem indicação precisa nos abortamentos até 12<sup>a</sup> semana de gestação e seu uso representa além de economia, maior racionalidade (BAIOCHI et al., 2004).

Há estudos que mostram uma diminuição estatisticamente significativa do número de aloimunizações nas populações em que é feito a profilaxia sistemática com a Ig anti-D, demonstrando ser economicamente rentável a aplicação da profilaxia pré-natal universal das mulheres RhD negativas quando comparada com o custo adicional de vigiar e tratar os casos de aloimunização que o mesmo programa previne (VALENTE, 2009).

Na tabela 3, aponta algumas situações as quais devem ser administrada a imunoglobulina anti-D para a prevenção da sensibilização pelo fator RhD, de acordo com o Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde no Brasil.

**Tabela 3:** Situações consideradas para administrar imunoglobulina anti-D em mães Rh negativo.

- 
- **Após procedimentos invasivos: amniocentese, cordocentese, biópsia de vilocorial;**
  - **Após aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme;**
  - **Após o parto de mães com Coombs indireto negativo e recém-nascidos Rh positivo;**
  - **Entre a 28<sup>a</sup> e a 34<sup>a</sup> semana de gestação de todas as mulheres com Coombs indireto negativo e com parceiros Rh positivos;**
  - **Após sangramento obstétrico (placenta prévia, por exemplo) com risco de hemorragia feto-materna significativa.**
- 

**Fonte:** Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, 2010.

Nas últimas décadas, houve um decréscimo na mortalidade perinatal decorrente da DHRN por aloimunização materna. Isso se deve aos avanços nas técnicas de detecção desses anticorpos e na implementação de programas de atenção pré-natal e o uso da imunoglobulina anti-IgG humana como imunoprofilaxia (RECHE; JUNIOR, 2014). No entanto, algumas falhas na imunização pela Ig anti-D passam a ser observadas, decorrentes de vários motivos, como dose insuficiente de RhIg ou administração tardia. A eficácia da imunoprofilaxia Rh

depende de certas condições, como o estado imune materno, a apropriada programação da profilaxia e a dose adequada (SCHMIDT; JÚNIOR; LOURES, 2010).

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de artigos científicos originais, artigos de revisão, editoriais e teses.

### **4.2 População do estudo**

Foram selecionados artigos que subsidiaram o estudo da aloimunização em gestantes Rh negativo, como também aqueles que incluíam os testes laboratoriais realizados nesse público, de forma abrangente e clara, sendo selecionados artigos nacionais e internacionais na língua inglesa, que foram acessados nos bancos de dados SCIELO, BIREME, SCOPUS e LILACS, publicados nos últimos dez anos, 2005 a 2015, porém pela importância de algumas obras, foram incluídos artigos publicados em data anterior.

### **4.3 Critérios de seleção**

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem a temática de forma clara. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Aloimunização; 2) Doença Hemolítica Perinatal; 3) Gestantes Rh negativo 4) Profilaxia da Aloimunização; 5) Isoimunização; 6) Incompatibilidade Materno-fetal.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aloimunização RhD tem uma importante participação na morbi-mortalidade perinatal e é também a principal causa da DHPN. Porém, os novos casos que continuam a surgir alertam-nos para a necessidade de melhorar urgentemente a nossa conduta nestas situações (VICENTE et al., 2003). É uma condição estudada há mais de meio século com desvendamento de sua fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e estratégias de prevenção. Entretanto, apesar de todos esses avanços, alguns aspectos, principalmente relacionados à prevenção, ainda não são de conhecimento e aplicabilidade unânime dos obstetras e profissionais da saúde que lidam com gestantes (MACHADO; BARINI, 2006; BRIZOT et al., 2011).

Bezerra e Esteves, (2010) afirmam que a ocorrência da sensibilização fica mais susceptível de acontecer em episódios de erro no que se refere a investigações através de testes indispensáveis, como a certeza da tipagem sanguínea, fator Rh e testes de Coombs. Os índices de mortalidade fetal ainda são bem significativo e uma das principais causas é a aloimunização Rh D, reforçando assim a importância da realização dos testes laboratoriais.

O que posteriormente Baiochi e Nardoza, (2009) em um estudo de revisão sobre a aloimunização, corroboram os pontos conclusivos do estudo de Bezerra e Esteves, (2010) enfatizando a importância da realização dos testes para a determinação do grupo sanguíneo ABO e Rh, como também à pesquisa de anticorpos irregulares pela prova de Coombs indireto (CI), em todas as gestantes na primeira consulta de pré-natal. Seu estudo evidencia também que não menos importante é a investigação da tipagem sanguínea do progenitor, quando esse for desconhecido deverá ser realizado mensalmente o CI na gestante a partir de então grávidas com Rh negativo e CI negativo devem ser informadas sobre a possibilidade de incompatibilidade sanguínea com seus respectivos parceiros.

Com base nos dados obtidos no estudo de Baiochi, Camano e Bordin, (2005) pôde ressaltar a importância de outros diagnósticos laboratoriais além da aplicação do teste de triagem (ABO e Rh), onde no seu estudo 343 gestantes que foram classificadas como Rh negativo e estavam indicadas a receber a profilaxia com Ig anti-D, foram submetidas ao teste de Roseta e Kleihauer- Betke, o qual após a realização desses testes dispensou 93,6% dos casos das pacientes candidatas a receber a anti-D.

Machado e Barini, (2006) realizaram um estudo sobre os aspectos gerais da DHPN e descreveram outra forma de investigação: a tipagem sanguínea do feto através do DNA fetal,



investigação essa que poderia ser realizada através do DNA fetal livre contidos no plasma materna pelas técnicas da biologia molecular, e com isso, é possível a identificação das “gestantes de riscos” que podem ser aloimunizadas para o antígeno Rh D, direcionando a intensificação dos cuidados pré-natais. Visto que o diagnóstico do Rh D fetal também pode ser feita com o uso da cordocentese, porém não é considerado um método ideal devido às complicações inerentes do procedimento invasivo.

Concordando com Malono et al., (2004) que evidenciou em seu estudo que todas as grávidas deverão ter determinado seu grupo sanguíneo (ABO e Rh), e ser testados quando direcionados contra antígenos de origem paterna, caso estes estejam presentes deverá ser pedido o exame para o grupo sanguíneo e o fenótipo do pai. A partir destes dados o médico obstetra orientará a gestante no sentido de se obter o grupo sanguíneo fetal por técnica de PCR e controlar através de outros exames medidas terapêuticas visando o bem estar do feto.

Semelhante a esse resultado Ziza, (2015) realizou um estudo prospectivo com gestantes da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), e pôde observar que a investigação da tipagem fetal através do RhD fetal pelo DNA livre presentes no plasma materno realizados por PCR, além de comprovar a eficiência e sensibilidade do método, analisou muitas variáveis e entre elas, deu destaque ao custo benefício do uso da técnica, onde 40 casos de gestantes não aloimunizadas que foram classificadas com o feto Rh negativo não necessitariam de profilaxia.

Bezerra e Esteves, (2010) em um estudo descritivo realizado com pacientes puérperas e neonatos, atendidos por uma maternidade no município de Caruaru (PE), demonstraram com os resultados a influência da classificação sanguínea realizada em lâmina sobre a decisão à administração profilática de Imunoglobulina anti-D em pacientes obstétricas. Quando esses resultados tiveram confirmação em testes realizados em tubo, foi capaz de observar que pacientes com a presença do antígeno D fraco eram classificados anteriormente como Rh negativo, no entanto após a realização do teste em tubo foi confirmada a presença do antígeno D e assim classificadas Rh positivas, podendo dessa forma excluir pacientes que recebiam a profilaxia com a imunoglobulina anti-D de forma desnecessária. O que contradiz com o estudo de Baiochi e Nardoza, (2009) afirmaram que para os casos de gestantes RhD fraco concorda-se que elas devam ser candidatas à administração da anti- D, ainda que sua eficácia nesses indivíduos não seja determinada.

De acordo com Hanan et al., (2008) a determinação de casos de anemia fetal através de exames de imagem vem sendo uma importante ferramenta para elucidar aspectos de ajustes hemodinâmicos do conceito frente à anemia. Assim como concordou Brizot et al., (2011), Pastore, (2006), Nardoza et al., (2006), afirmando que a dopplervelocimetria em mensuração da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média é método eficaz, seguro, não invasivo e de fácil repetição, fornecendo de imediato o resultado e, portanto, devendo fazer parte da rotina propedêutica do acompanhamento da anemia fetal nas gestantes aloimunizadas.

Vicente et al., (2003) afirma que com o objetivo de evitar a aloimunização e consequentemente a DHPN deve ser realizada a profilaxia com o uso de Ig anti-D, que deverá ser feita às 28 semanas de gestação, nesse período da gestação situações de isoimunização anteparto podem ocorrer, onde 90% dos casos ficam a dever-se a episódios de hemorragia transplacentar no terceiro trimestre. Segundo Miyadahira, (2000), a realização rotineira de testes para avaliação da ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva é uma questão em aberto.

No Brasil, o Ministério da Saúde não tem qualquer normatização para a realização desses testes que possam surpreender casos de hemorragias feto-materna excessivos. Corroborando ainda com as informações, Miyadahira, (2000), Baiochi, Camano e Bordin, (2005), em seus estudos apontaram também falhas em determinar adequadamente a quantidade de hemorragia feto-materna, como a consequência do emprego de sub doses de anti-D e ainda a eventos de hemorragia feto-materna não diagnosticados durante a gestação.

Contudo, Baiochi, Nardoza (2009), Schmidt et al., (2010), Pereira, (2012), Vaena et al., (2012), Paixão e Oliveira, (2014), Tarelli et al., (2014) mostraram a importância e eficácia da profilaxia realizada nas gestantes entre a 28<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> semanas de gestação RhD negativo, CI negativo e com parceiros Rh positivo que deveriam receber a imunoglobulina. Brizot et al., (2011) corroborando com esses estudos ainda acrescenta que os níveis de antígeno D encontram-se mais expressivos apenas a partir da 28<sup>a</sup> semana de gestação, afirmando assim porque a imunoprofilaxia deve ser realizada a partir desse momento da gestação. Esses estudos mostraram que a imunoglobulina anti-RhD quando aplicada nas mães RhD negativas até 72 horas após nascimento de filho RhD positivo, é capaz de bloquear, a produção dos anticorpos anti-Rh, evitando a sensibilização da mãe, garantindo com essa ação proteção para o feto e protegendo cerca de 99 % das pacientes expostas a ocorrência dos casos de aloimunização materna, tornando dessa forma possível a erradicação da DHRN.

Baiocchi e Nardoza, (2009) em seu estudo de revisão apontaram a efetividade da profilaxia pós-natal da aloimunização Rh com anti-D, porém, as evidências foram consideradas limitadas para recomendar qual seria a dose ótima a ser aplicada, visto que a cobertura profilática obtida no pós-parto não foi substancialmente diferente, quando doses de 100, 200 ou 300µg de anti-D foram administradas. De acordo com Vicente et al., (2003), as mulheres Rh negativo não imunizadas deverão receber anti-D profilática na dose de 300µg às 28<sup>a</sup> semanas de gestação. Para os casos de a profilaxia acontecer apenas no pós-parto, a anti-D deverá ser administrada também uma dose de 300µg às mães Rh negativo mais cedo possível do pós-parto nas 72 horas seguintes, a não ser que a mulher esteja imunizada ao antígeno D, logo que a análise do sangue do cordão revele que o recém-nascido é Rh positivo. Estavam também incluídas as mulheres que receberam imunoprofilaxia durante o terceiro trimestre, visto que na ausência de confirmação do grupo de sangue do recém-nascido, a puérpera de risco deverá igualmente fazer a imunização com Ig anti-D, da mesma maneira, podendo, no entanto fazê-la até duas semanas após o parto. Que corroborou com Miyadahira, (2000), que afirmou que a dose de 300µg de anti-D mostrou-se eficaz em evitar a aloimunização.

Tarelli et al., (2014), Patez, Araújo e Vallejo, (2015) acrescentaram em seus estudos que a imunoprofilaxia com a Ig anti-D também deve ser realizada em todas as mulheres Rh negativas que pretendem engravidar mesmo antes da gestação. Porém, estudos comprovam que os anticorpos anti-Rh, diferentemente do que ocorre no sistema ABO, só são produzidos após imunização passiva (autoimunização) ou ativa (aloimunização) (RECHE; JÚNIOR, 2014). E Batisteti et al., (2007) e Castilho, (2007) afirmaram que isso se deve por se tratar de isoaglutininas, em sua maioria da classe IgG, precisando passar por um primeiro contato com o antígeno para que ocorra a sensibilização e, depois, num próximo contato poderá ocorrer a isoimunização.

A imunização ativa com vacinas de vírus atenuados como o do sarampo, rubéola, caxumba e varíola deve ser adiada por até três meses após a última administração de imunoglobulina anti-D, devido à possibilidade de inativação e prejuízo de sua eficácia segundo Baiocchi e Nardoza, (2009). E Malono et al., (2004) ainda alerta que as pacientes obstétricas que recebem esse hemoderivado, também correm o risco de adquirir uma doença infecto-contagiosa, como hepatites, chagas, sífilis, HIV. Essas pacientes também correm o risco de serem imunizadas por outros antígenos sanguíneos.

No estudo de Baiocchi, Camano e Bordin, (2005) vem afirmar que mesmo em centros urbanos, o índice da não utilização da profilaxia com anti-D no período ante-natal chega a

80% das pacientes com indicação de recebê-la, denotando o não cumprimento do protocolo já estabelecido pelo Ministério da Saúde. Essa situação entra em acordo posteriormente com o estudo de estudo Paixão e Oliveira, (2014) e Tarelli et al., (2014) onde afirmaram que a DHRN ainda é uma situação que ocorre devido ao acompanhamento ineficiente das gestantes e/ou administração tardia da imunoglobulina.

Baiochi e Nardoza, (2009) apontam que mesmo com os avanços na profilaxia da DHRN, existem mulheres Rh negativo com sensibilização após o parto de uma criança Rh positivo indo de acordo com os estudos anteriores, destacando como causa para a prevalência dessa situação as falhas no acompanhamento pré-natal feito de forma inapropriada ou tardia, como o preparo dos profissionais da saúde para acompanhar essas pacientes. A condução e o manejo dos casos de aloimunização demandam pessoal especializado, que domine as várias facetas de DHRN, para obter o melhor resultado perinatal possível, bem como difundir a prática da profilaxia.

A profilaxia da aloimunização tem seus momentos particulares que é capaz de fazer toda a diferença, sempre com a finalidade de preservar o bem estar do feto e recém-nascido

## 6. CONCLUSÕES

De acordo com os artigos utilizados na pesquisa, observou-se que, medidas simples podem ser decisivas para se evitar a ocorrência de casos de aloimunização Rh em gestantes, como a realização da classificação ABO e Rh logo na primeira consulta pré-natal nas gestantes como também no progenitor quando possível. A partir de então tem-se um quadro geral de como proceder com o acompanhamento da paciente e partir para uma investigação laboratorial mais específica de acordo com a necessidade gestacional.

Os artigos ainda mostram de forma clara e objetiva, que a história de filhos acometidos por DHPN ocorrem devido aos episódios de aloimunização Rh, evidenciando assim a necessidade da classificação sanguínea tanto da mãe quanto do filho, fator esse crucial para se estabelecer a trajetória que essa paciente deve seguir durante toda a gestação, e não menos importante é a investigação da história obstétrica das gestantes Rh negativa ajudando os profissionais a traçar com mais propriedade esse caminho, colaborando assim para o encaminhamento mais precoce dessas pacientes em risco à aloimunização e seus fetos à DHPN, à realizar o acompanhamento em centros especializados.

A pesquisa proporcionou um conhecimento mais aprofundado de como e quando deve ser utilizada a profilaxia para a aloimunização RhD com a Imunoglobulina anti-D, como também sua importância e eficácia se essa for utilizada nos momentos certos, evitando assim os casos de aloimunização e conseqüentemente a DHPN.

O estudo mostrou também que a profilaxia através da Imunoglobulina anti-D já foi bem estabelecida, a existência de um Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde no Brasil é uma excelente iniciativa para garantir o direito dessas gestantes ao acesso à imunização pela anti-D, porém é necessário um maior esclarecimento da equipe de saúde quanto ao direito da gestante como também o manuseio dessas pacientes durante o acompanhamento pré-natal, restando assim às políticas públicas para o SUS ampliar e adequar as informações e treinar os profissionais envolvidos, como também mais esclarecimentos para a dispensação da imunoglobulina na assistência PN no Brasil. Com essas atitudes evitar o sofrimento materno e principalmente fetal.

## REFERÊNCIAS

- BAIOCHI, E. et al. Por que usamos imunoglobulina anti-D em excesso no abortamento precoce? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.26, n.5, p. 363-367, 2004.
- BAIOCHI, E.; CAMANO, L., BORDIN, J. O. Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D. **Caderno de Saúde Pública**, v.21, n.5 p.1357-1365, 2005.
- BAIOCHI, E. et al. Frequências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RhD em puérperas e seus recém-nascidos. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 1, p. 44-46, 2007.
- BAIOCHI, E.; NARDOZZA L. M. M. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.3, n.3, p.311-319, 2009.
- BATISTETI, C. B. et al. O sistema de grupo sanguíneo Rh. **Filosofia e História da Biologia**, São Paulo, v. 2, n.1, p. 85-101, 2007.
- BEZERRA, A. K. M. M.; ESTEVES, F. A. M. Influência da classificação sanguínea realizada em lâmina sobre a administração profilática de imunoglobulina anti-D em pacientes obstétricas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 3, p. 189-193, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. **Gestação de alto risco: Manual Técnico**. Brasil. Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Formulário Terapêutico Nacional: Rename – 2010**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2ª Ed. Brasília. p. 775-776, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename – 2014**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 9<sup>a</sup>. Ed. Brasília. p. 167-168, 2015.

BRIZOT, M. L. et al. Aloimunização Rh na Gestação, Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 6, n.2, p.52, 2011.

CASTILHO, L. Sistema de grupo sanguíneo Rh. **Hemoterapia: fundamentos e prática**. São Paulo: Editora Atheneu, v.5, n. 2, p. 137-145, 2007.

Circular Normativa nº 2 “Profilaxia da Isoimunização Rh” Direção Geral de Saúde, 2007.

CORTEY, A. et al. “Prevention de l’allo-immunisationrhésus-D foeto-maternelle. Aspectspratics” **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, v.35, n.1, p.123-130, 2006.

CUNNINGHAM, F. G. et al., **Obstetrícia de Williams- O Paciente Fetal**. 24<sup>a</sup> Ed. Porto Alegre: AMGH,v.2, n1, p. 312, 2016.

HANAN, M. Z. et al. Correlação entre medidas ultra-sonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.7, p.341-348, 2008.

<http://www.pucminas.br/imagdbpdf>. Acesso em: 21 de março, 2016.

<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Genetica/leismendel11.php> Acesso em: 20 de março, 2016.

<http://www.famema.br/hemocentro/hematologia.htm> Acesso em: 20 de março, 2016.

LEWIS, S. M.; BAIN, B. J.; BATES, I. **Hematologia prática de Daciee Lewis**. 9<sup>a</sup>.ed. Porto Alegre: Artmed, v.2, n.1, p.16-21, 2006.

LO, Y. M. et al. Maternal plasma DNA sequencin greve als the genome wide genetic and mutational profile of the fetus. **Translocação Medica**. 2010; v.2 n.61, p.61-91, 2016.

MACHADO, A. M. F. Prevalência do Doença Hemolítica Perinatal e Seus Determinantes: Variação com a posição Sócio-Econômica Açores, São Miguel. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**, Lisboa, 2015.

MACHADO, I. N.; BARINI, R. Doença hemolítica perinatal: aspectos atuais. **Revista de Ciências Médicas**, v. 15, n. 1, 2012. MACHADO, Isabela Nelly; BARINI, Ricardo. Doença hemolítica perinatal: aspectos atuais. **Revista de Ciências Médicas**, v. 15, n. 1, p.32, 2012.

MALONO, J. et al. Doença Hemolítica do Recém Nascido. **Consensos Nacionais em Neonatologia**, v.3, n.2, p. 139, 2004.

MANNIING, F. A. (Ed.). Medicina Fetal: perfil biofísico, princípios e aplicabilidade clínica. Rio de Janeiro: **Revinter**; v.5, n.3, p.21-25, 2000.

MIYADAHIRA, S. Prevenção da aloimunização Rh. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 308-309, 2000.

MIRANDA, A. et al. Domingos Jardim da Pena. Non-invasive fetal RhD genotyping – economic impact on ante natal Rh isoimmunization prophylaxis. Genotipagem RhD fetal não invasiva – impacto econômico na profilaxia da isoimunização RhD na gravidez. Hospital de Braga, Revista: **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.9, n.2, p.121-129, 2015.

RECHE, G. M.; JUNIOR, M. R. Determinação da frequência de anticorpos ABO e RH maternos em recém-nascidos. **Universitas. Ciências da Saúde**, v. 12, n. 2, p.45, 2014.

NARDOZZA, L. M. M. et al. Alterações ultra-sonográficas na gravidez Rh negativo sensibilizada avaliada pela espectrofotometria do líquido amniótico e pela dopplervelocimetria da artéria cerebral média. **Radiologia Brasileira**, v. 39, n. 1, p. 11-13, 2006.



NARDOZZA, L. M. M. et al. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 724-728, 2010.

PACHECO, C. A. M. S. et al. **Doença hemolítica perinatal Rhd: um problema de saúde pública no Brasil** (Tese de Doutorado)- Instituto Nacional de Saúde da Mulher e da Criança Fernandes Figueira, 2013.

PAIXÃO, L. S.; OLIVEIRA, M. L. A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Fetal. **Senaaires Biblioteca Virtual**. Disponível em: <<http://www.senaaires.com.br/biblioteca/tcfacesa/farm2014>>. Acesso em: 23 de janeiro, 2016.

PASTORE, A. R. Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal: o divisor de águas no diagnóstico da anemia fetal. **Radiologia Brasileira**, v. 39, n. 1, p. 33, 2006.

PATEZ, F. M. F.; ARAÚJO, A. M.; VALEJO, N. M. Doença Hemolítica do Recém Nascido. **Revistas Eletrônicas do CEULJ/ULBRA**, 2015. Disponível em: <<http://revista.ulbrajp.edu.br/ojs/index.php/salao/article/view/2361/763>>. Acesso em: 10 de dezembro, 2015.

PEREIRA, P. C. M. Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais (Monografia)-Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, Bahia, 2012.

SÁ, C. A. M. Doença hemolítica perinatal pelo fator Rh: experiência de 10 anos do Instituto Fernandes Figueira. 66 f. (Dissertação de Mestrado) (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher)- **Instituto Fernandes Figueira**, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 23, 2006.

SCHMIDT, L. C.; JÚNIOR, C. M. D.; LOURES, L. F. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh. **Revista Femina**, v. 38, n. 7, p.7, 2010.

TARELLI, Camila et al. ERITROBLASTOSE FETAL: UMA ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA. In: **Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha**, v. 39, n. 1, p. 752-754, 2014.

Teste de Coombs Indireto. Disponível em:<<http://www.biomedicinapadiao.com.br>> Acesso em: 20 de março, v. 9, n. 3, p. 14-19, 2016.

WALDRON, P. E et al.,“Hemolytic disease of fetus and newborn” em “Neonatal Hematology”, Pedro de Alarcón and Eric Werner, v. 9, n. 8, cap. 6. p. 91-131, 2005.

VALENTE, M. E. Avaliação do impacto da determinação do grupo fetal RhD na profilaxia da aloimunização na gravidez. Tese de Doutorado. **Faculdade de Farmácia**. Universidade do Porto, 2009.

VAENA, M. M. V. et al. Análise dos fatores de risco para anemia dos recém - nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D) /Marcella Martins de Vasconcelos Vaena. **Instituto Fernandes Figueira**, Rio de Janeiro, R J, 2012.

VELOSO, J. Q. et al. Doença Hemolítica Perinatal. Publicações Universo. **Revista de Trabalhos Acadêmicos Universo - BRASIL**, v. 9, n. 4, p. 13, 2014.

VIZZONI, A. G.; SILVA, F. R. M. Teste da antiglobulina humana: Uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 3, p. 5-14, 2015.

VICENTE, L. et al. Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. **Acta Médica Portuguesa**, v. 4, n.3, p. 255-260, 2003.

ZIZA, K. N. C. **Determinação do genótipo RHD fetal no plasma materno: acurácia do teste semi automatizado** (Tese de Doutorado)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.